

Kommentar Expertenbeirat



Original-Titel

Chromosome Engineering of Human Colon-Derived Organoids to Develop a Model of Traditional Serrated Adenoma

Autoren:

Kawasaki K, Fujii M, Sugimoto S et al. Gastroenterology 2020; 158:638-651

Kommentar:

Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Bochum, 02.04.2020

Die Autoren um Kawasaki und Mitarbeiter stellen ein Organoid-Modell von traditionellen serratierten Adenomen (TSA) vor, das sie aus Kolon-Organoiden durch genetische Veränderungen hergestellt haben.

Bei Organoiden handelt es sich um im Labor gezüchtete Zellgruppen, die sich zu Organ-ähnlichen Strukturen organisieren und sowohl Aussehen als auch Funktion des "imitierten Organs" annehmen können. In vielen Fällen verleihen die organisierten Zellen den Zellstrukturen damit "organähnliche", d.h. organoide Fähigkeiten, die denen der Organe, den sie entstammen, zumindest für einen gewissen Zeitraum entsprechen.

So gibt es sogenannte Darm-Organoide aus einer Vielzahl von Zellstrukturen, die denen der Darmschleimhaut ähnlich sehen, allerdings sehr viel kleiner sind als Darmanteile und bei weitem nicht so komplex. Damit sind Organoide vereinfachte Miniaturvarianten von Organen oder pathologischen Veränderungen, die aus unterschiedlichen organspezifischen Zelltypen bestehen. Verantwortlich für diese räumliche Anordnung und Organisation ist die Fähigkeit der beteiligten Zellgruppen, sich während der Organoidvermehrung selbständig zu organisieren. Die beteiligten Zellen kommunizieren mit Signaltransduktionsmechanismen, die von größeren "richtigen Organen" bekannt sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein vorhandenes Kolon-Organoid durch komplizierte sequentielle Genveränderungen (Chromosomenveränderungen, Manipulation von p53, BRAF) so verändert, dass nach Implantation in ein Mausmodell eine Struktur entstand, die einem TSA entsprach.

Die Autoren konnten zeigen, dass zur "Herstellung" von traditionellen serratierten Adenomen eine Veränderung von p53 erfolgen muss, darüber hinaus konnte eine Kultivierung in einem IGF1- und FGF2-haltigen Medium ähnliche Effekte aufweisen. Im Mausmodell zeigten die Organoide, die BRAF V600E-Mutation und eine Fusion im R-Spondin-Gen aufwiesen, eine flache serratierte Morphologie. Organoide mit Überexpression von GREM1 und mutiertem BRAF sowie einer Fusion im R-Spondin-Gen zeigten polypoide Tumoren, die histologisch ähnlich traditionellen serratierten Adenomen entsprachen.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Analysen, dass innerhalb von normalen Kolon-Organoiden durch genetische Alterationen traditionell serratierte Adenome induziert werden können. Sie möchten an ihrem Modell die Kolonkarzinogenese weiter analysieren.

Es handelt sich um einen vielversprechenden Organoidansatz, der zeigt, welche "genetischen Manipulationen" am Organoid-Modell durchgeführt werden können. Die verwandten Methoden sind sehr aufwendig und nur wenigen Wissenschaftlergruppen so zugänglich.

Die Frage, wie weit das Modell propagierbar ist, bleibt unbeantwortet. Es wäre wichtig zu wissen, wie lange die modifizierten Organoide proliferieren, d.h. die Selbstorganisation erhalten bleibt. Es kann daher nicht geschlossen werden, inwieweit die genetischen Veränderungen jetzt stabil weitervererbt werden.

Kommentar Expertenbeirat

Es ist auch unklar, ob bestimmte subklonale Zellpopulationen ebenfalls angereichert wurden. Warum die Diskussion nicht auf die ebenfalls induzierten serratierten Läsionen abgestellt wird, die biologisch interessanter erscheinen, bleibt unerklärt.

Letztendlich hätten die Autoren weitergehende Analysen durchführen müssen, um die qualitative und quantitative Zusammensetzung der von Ihnen "gezüchteten" traditionellen serratierten Adenome nachzuweisen. Lediglich die Morphologie im HE-Schnitt zeigt nicht, inwieweit in der Tat eine stabile TSA-Genotyp/Phänotyp-Morphologie vorliegt. Dennoch handelt es sich um einen hoch innovativen Ansatz, Organoide mittels chromosomalen und genetischen "Engineering" zu verändern und in der Tat bestimmte Tumovorläufer im Labor zu generieren, an denen dann Karzinogenesewege erforscht werden können.

Weitergehende Analysen werden die Frage beantworten müssen, inwieweit das traditionelle serratierte Adenom im Darm der Maus tatsächlich zum kolorektalen Karzinom wird. Dies wäre dann der Vollbeweis einer gelungenen "Tumorzüchtung" aus einem Kolon-Organoid.

Das vorgestellte Modell ist ein erfolgreicher "Zwischenschritt" - am Ende könnte ein "Organoid-Modell" der kolorektalen Karzinomentstehung stehen, das nahezu beliebige Forschungsansätze durch gezieltes An- und Abschalten von Genen im Organoid erlauben würde.